

NEOADJUVANTTISYTYSTÄÄNVAIKUTUS MUNASARJASYÖVÄN LEIKKAUSTULOKSEEN

Laura Teräntö
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Joulukuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

TERÄNTÖ LAURA: NEOADJUVANTTISYTOSTAATTIHOIDON VAIKUTUS MUNASARJASYÖVÄN LEIKKAUSTULOKSEEN

Kirjallinen työ, 26 s.

Ohjaaja: professori Johanna Mäenpää

Joulukuu 2015

Avainsanat: epiteliaalinen munasarjasyöpä, levinneisyysaste IIIC–IV, sytostaattihoito, intervallileikkaus, optimaalinen leikkaustulos, retrospektiivinen tutkimus

Johdanto

Munasarjasyöpä on Suomessa naisten toiseksi yleisin gynekologinen syöpä, ja siihen menehtyy vuosittain enemmän naisia kuin muihin gynekologisiin syöpiin yhteensä. Monesti tauti on oireeton tai vähäoireinen, ja tämän vuoksi sairaus todetaan usein vasta myöhäisessä vaiheessa. Munasarjasyövän seulontaan ei ole löydetty toimivaa menetelmää. Ennusteen kannalta tärkein yksittäinen tekijä on taudin levinneisyys diagnoosihetkellä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, paraniko pitkälle edenneiden munasarjasyöpien leikkaustulos Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (Tays), jos ennen leikkausta annettiin sytostaattihoitoa.

Aineisto ja Menetelmät

Tutkimuksessa tarkasteltiin retrospektiivisesti 381 Taysissa operoitua potilasta, joilla todettiin vuosina 2004–2013 pitkälle edennyt (IIIC–IV) munasarjasyöpä. Tutkimuksessa selvitettiin, ovatko leikkaustulokset parempia vuoden 2008 jälkeen, kun neoadjuvanttihoitoa alettiin käyttämään enemmän. Lisäksi tarkasteltiin, paraneeko leikkaustulos, jos ennen operaatiota potilas sai sytostaattihoitoa, ja mikä on jäännöskasvaimen määrä kaikilla leikatuilla potilailla.

Tulokset

Keski-ikä sairastumishetkellä oli 65 vuotta, yleisimmät diagnoosiin johtaneet oireet olivat vatsakipu ja vatsan turpoaminen. Optimaalinen leikkaustulos (0 cm jäännöskasvain) saavutettiin kaikista potilaista 29,7 %:lla, ja tyydyttävä (≤ 2 cm jäännöskasvain) 10,8 %:lla. < 2 cm tulokseen päästiin 50,5 %:lla kaikista neoadjuvanttihoitetuista ($p=0,028$). Neoadjuvanttihoitetuilla potilailla kaikki näkyvä kasvainkudos saatiin pois 38,7 %:lla vs. ilman neoadjuvanttia operoiduilla 26,7 %:lla ($p=0,036$). Kokonaisuudessaan vuosina 2004–2008 ja 2009–2013 leikkaustulokset eivät eronneet toisistaan.

Pohdinta

Tutkimuksen perusteella neoadjuvanttihoitettujen potilaiden leikkaustulokset Taysissa ovat parempia kuin ensisijaisesti operoitujen potilaiden. Kaikki näkyvä kasvainkudos saadaan poistettua suuremmalla todennäköisyydellä jos potilas oli saanut neoadjuvanttihoitoa ennen leikkausta. Tämä tutkimus tukee neoadjuvanttihoidon antamista tarkkaan valikoiduille potilaille myös jatkossa. Kansainvälisesti vertailtuna epäoptimaalisia leikkaustuloksia oli liian paljon, ja tulevaisuudessa jäännöskasvaimen määrää on aktiivisesti pyrittävä pienentämään kaikilla potilailla.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	1
1.1	MUNASARJASYÖVÄN EPIDEMIOLOGIA JA ENNUSTE.....	1
1.2	MUNASARJAKASVAINTEN LUOKITTELU JA PATOGENEESI	2
1.3	OIREET, RISKI- JA SUOJATEKIJÄT SEKÄ DIAGNOOSI	4
1.4	HOITO	5
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	8
3	TULOKSET	10
3.1	POTILASAINEISTO	10
3.2	PRE- JA POSTOPERATIIVISET TEKIJÄT	10
3.3	SYTOSTAATTI- JA KIRURGINEN HOITO	12
4	POHDINTA.....	16
	LÄHTEET.....	20

TERMIT JA NIIDEN MÄÄRITELMÄT

Erittäin radikaali leikkaus	Eng. (Ultra) radical surgery. Kirurgi poistaa tietoisesti kasvainkudosta tavallista laajemmalta alueelta, tarvittaessa maksan, pernan, haiman tai suoliston osapoistoja.
IGCS	International Gynecologic Cancer Society. Kansainvälinen gynekologista syöpää hoitavien lääkäreiden yhdistys. Osallistuu gynekologisten syöpien ehkäisyyn, hoitoon ja tutkimukseen.
Intervallileikkaus	Eng. Interval cytoreductive surgery (ICS). Neoadjuvanttihoidon jälkeen tehtävä leikkaus, pyrkimys mahdollisimman täydelliseen kasvaimen poistoon. Vain asteen IIIC–IV potilaille.
Neoadjuvanttihoito	Eng. Neoadjuvant chemotherapy (NACT). Ennen leikkausta annettava sytostaattihoito, yleensä kolme kertaa, paklitakseli tai dosetakseli ja karboplatiini. Vain asteen IIIC–IV potilaille.
Primaari sytoreduktiivinen leikkaus	Eng. Primary debulking surgery (PDS), ensisijainen hoitomuoto, operatio ilman edeltävää sytostaattihoitoa. Pyrkimys poistaa kaikki näkyvä kasvainkudos.
STIC	Seroosi tuuban intraepiteliaalinen karsinooma, eng. Serous tubal intraepithelial carcinoma. Syövän esiaste, in situ-muutos.
VEGF-inhibiittori	Vaskulaarisen endoteliaalisen kasvutekijän estäjä. Tärkein ryhmän lääke on bevasitsumabi, joka parantaa taudin etenemätöntä aikaa varsinkin epäoptimaalisesti operoiduilla potilailla.

1 JOHDANTO

1.1 Munasarjasyövän epidemiologia ja ennuste

Munasarjasyöpä on Suomessa kymmenenneksi yleisin naisten syöpä ja toiseksi yleisin gynekologinen syöpä. Vuosittain munasarjasyöpään kuolee enemmän naisia kuin muihin gynekologisiin syöpiin yhteensä. Vuonna 2013 munasarjasyöpään menehtyi 293 naista. Syövän esiintyvyys ja ilmaantuvuus ovat pysyneet suhteellisen vakioina: vuonna 2013 Suomessa todettiin 435 uutta munasarjasyöpätapausta ja ilmaantuvuus on ollut 8.2/100 000. Ikävakioitu riski sairastua 84. ikävuoteen mennessä on suomalaisella naisella 1.7 %. (Suomen syöpärekisteri) Munasarjasyövän ilmaantuvuus on suurinta 65–69-vuotiailla ja kaikista tapauksista vain 7 % esiintyy alle 40-vuotiailla (Käypä hoito 2012).

Viiden vuoden elossaoloennuste Suomessa kaikkien munasarjasyöpätyyppien osalta on 49 %. Viiden vuoden kuluttua elossa olevia on lievissä IA–C-taudeissa 90–83 %, IIA–C-taudeissa 71 % ja IIIA–B-taudeissa 47–42 %. Pitkälle edenneissä taudeissa viiden vuoden elossaoloennuste on selkeästi huonompi: levinneisyyden ollessa IIIC on ennuste 33 % ja levinneisyyden IV kohdalla 19 %. Merkittävät ennusteeseen vaikuttavat tekijät ovat FIGO:n (International Federation of Gynecology and Obstetrics) mukainen taudin levinneisyysaste, histologinen taudin luonne ja erilaistumisaste, jäännöskasvaimen määrä operaation jälkeen sekä potilaan suorituskyky ja ikä. FIGO:n luokitus perustuu kirurgisiin, histopatologisiin ja sytologisiin löydöksiin. (Käypä hoito 2012)

1.2 Munasarjakasvainten luokittelu ja patogeneesi

Munasarjakasvaimet voidaan luokitella histologisesti useaan alaluokkaan, joista yleisin on epiteliaalinen karsinooma (Taulukko 1.1). Yleisin epiteelistä lähtöisin oleva kasvaintyyppi on seroosi (40 %), seuraavaksi yleisimpiä ovat endometrioidi, kirkassoluinen ja musiini kasvaintyyppi. Muut kasvaintyypit ovat selkeästi harvinaisempia (Käypä hoito 2012). Munasarjasyövän levinneisyysarvio tehdään kirurgisesti. Levinneisyysluokittelu tehdään FIGO:n määritelmien mukaan, kuten Taulukossa 1.2, jossa esitetään FIGO 2003 -luokitus.

Munasarjasyövän patogeneesin tutkiminen on ollut haastavaa ja epiteliaalisten munasarjakasvainten etiologiaa on pidetty tuntemattomana. Patogeneesin tunteminen olisi oleellista, jotta taudin varhaisvaiheen seulonta ja ehkäisy olisi mahdollista sekä taudin hoito tehokasta. Toistaiseksi ei ole kehitetty toimivaa seulontamenetelmää, jolla voitaisiin löytää epiteliaalinen syöpä esiastevaiheessa tai taudin ollessa vielä paikallinen. (Bützow 2014)

Korkean maligniteettiasteen (eng. high grade) seroosi munasarjakarsinooma on munasarjasyövän alatyypeistä yleisin ja myös ennusteeltaan huonoin. Tähän sairastunut potilas menehtyy syöpään suurella todennäköisyydellä. Eri lähteet antavat jonkin verran toisistaan poikkeavia lukuja, mutta esim. Köbelin ym. (2010) tutkimuksen mukaan munasarjakarsinoomista 70 % on huonosti erilaistuneita seroosia karsinomia, ja 90 %:lla pitkälle edennyttä tautia (FIGO III–IV) sairastavista syövän tyyppi on high grade seroosi karsinooma. Lähes kaikki neoadjuvanttihoitoa saavat potilaat sairastavat high grade seroosia munasarjasyöpää (Chi 2012).

Operaation aikana pahanlaatuisten muutosten lähtökohdan tunnistaminen on vaikeaa, sillä leikkauksessa todetaan usein munasarjan ja munanjohtimen muodostama tiivis kasvainmassa, jonka eri komponenttien visualisointi on haasteellista. Tuoreimpien tutkimusten mukaan high grade seroosi munasarjakarsinooma voisi olla lähtöisin munanjohtimesta eikä suoraan munasarjasta, kuten aikaisemmin on ajateltu. Tutkimusten mukaan munanjohtimen fimbrioista löydetty seroosi syövän esiaste (STIC, seroosi tuuban intraepiteliaalinen karsinooma) on molekulaarisesti ja morfologisesti samankaltaista kuin high grade seroosi munasarjakarsinooma. Tämä havainto tarjoaa uuden mallin munasarjasyövän patogeneesille ja täten mahdollistaa syövän tutkimukselle uusia näkökulmia. Nykyään ajatellaankin, että high grade tuubakarsinooma sekä high grade seroosi ovario- ja primaari peritoneaalinen karsinooma ovat itse asiassa saman taudin eri ilmenemismuotoja. (Bützow 2014)

Taulukko 1.1 Munasarjasyövän histologinen jakaantuminen (Käypä hoito 2012)

Histologia	%
Epiteliaaliset	92–96
Seroosi	40
Endometrioidi	10–24
Musinoosi	3–10
Kirkassolukarsinooma	5–11
Erilaistumaton	6
Sekamuoto	5
Maligni Brennerin tuumori	< 0.1
Itusolukasvaimet	3–5
Sukupienikasvaimet	5–10

Taulukko 1.2 Munasarjasyövän levinneisyysluokittelu (FIGO 2003)

Luokka	Levinneisyys
Aste I	Kasvain on rajoittunut munasarjoihin.
IA	Kasvain vain toisessa munasarjassa. Munasarjan kapseli on ehjä. Pinnassa ei ole kasvainta. Askiteksessa ja huuhtelunäytteessä ei ole kasvainsoluja.
IB	Kasvain on molemmissa munasarjoissa. Munasarjojen kapselit ovat ehjät. Pinnassa ei ole kasvainta. Askiteksessa ja huuhtelunäytteissä ei ole kasvainsoluja.
IC	Toisessa tai kummassakin munasarjassa on kasvain. Lisäksi munasarjan kapseli on revennyt, munasarjan pinnassa on kasvainta tai askiteksessa tai huuhtelunäytteissä on kasvainsoluja.
Aste II	Toisessa tai kummassakin munasarjassa ja lantion alueella on kasvain.
IIA	Kasvain on levinnyt kohtuun tai munanjohtimiin. Askiteksessa ja huuhtelunäytteissä ei ole kasvainsoluja.
IIB	Kasvainta on muissa lantion kudoksissa muttei kasvainsoluja askiteksessa eikä huuhtelunäytteissä.
IIC	Kasvain on levinnyt muihin lantion elimiin ja askiteksessa tai huuhtelunäytteissä on kasvainsoluja.
Aste III	Toisessa tai kummassakin munasarjassa on kasvain. Kasvainta on peritoneumissa lantion ulkopuolella tai alueellisissa imusolmukkeissa. Maksassa on pinnallisia etäpesäkkeitä.
IIIA	Lantion alueella on primaarikasvain, ja sen leviäminen lantion ulkopuolelle peritoneumiin on mikroskooppisesti varmistettu. Imusolmukkeissa ei ole kasvainkudosta.
IIIB	Vatsaontelon pesäkkeet ovat alle 2 cm:n kokoisia, eikä imusolmukkeissa ole kasvainkudosta.
IIIC	Vatsaontelon pesäkkeet ovat yli 2 cm:n kokoisia, tai imusolmukkeissa on kasvainkudosta.
Aste IV	Toisessa tai kummassakin munasarjassa on kasvain. Vatsaontelon ulkopuolella on etäpesäkkeitä. Pleuranesteessä on kasvainsoluja ja maksassa parenkymipesäkkeitä.

1.3 Oireet, riski- ja suojatekijät sekä diagnoosi

Usein munasarjakasvain diagnosoidaan vasta myöhäisessä vaiheessa, jolloin tauti on edennyt jo pitkälle ja ennuste on huono. Munasarjasyövällä ei ole spesifisiä oireita ja se voi olla pitkään täysin oireeton. Taudin levinneisyys toteamisvaiheessa vaikuttaa suorasti ennusteeseen ja kuolleisuuteen. Taudin kulku on myöhäisemmässäkin vaiheessa hiipivä ja kliiniset löydökset saattavat olla vähäisiä. Syövän leviäminen maksaan, luustoon tai keskushermostoon on mahdollista, mutta se on harvinaisempaa ja tapahtuu usein vasta pitkälle edenneessä taudissa. Varhaisvaiheen munasarjasyöpä saattaa löytyä sattumalta rutiinin gynekologisen tutkimuksen yhteydessä. (Leminen & Loukovaara 2011) Yleisesti munasarjasyöpään yhdistettäviä oireita ovat vatsan koon kasvu tai turpoaminen, ruokahalun menetys ja vatsan tai lantion seudun kipu. Oireena voi olla poikkeava verinen vuoto vaginasta, ripuli, painonlasku, vatsantoiminnan muutos, ummetus tai virtsainkontinenssi. (Ebell ym. 2015)

Syövältä suojaavia tekijöitä ovat yhdistelmäehkäisyyn käyttö, raskaus, imetys ja sterilisaatio. Riskitekijöitä ovat korkea elintaso, korkea ikä, aikainen kuukautisten alkamisikä, myöhäinen menopaussi, lapsettomuus ja polykystinen ovariosyndrooma. Voimakas rasite suvussa munasarja- tai rintasyövästä on tärkeä riskitekijä, vaikka vain 10–15 %:lla todetaan selkeä mutaatio BRCA1- tai BRCA2-geeneissä. Riski sairastua munasarjasyöpään on 39–46 %, jos kantaa BRCA1-mutaatiota ja 12–20 % BRCA2-mutaation kantajilla. (Hennessy ym. 2009)

Taudin toteamiseksi on tehtävä huolellinen kliininen tutkimus, vatsan palpaatio ja gynekologinen status. Vaginaalinen ultraäänitutkimus auttaa diagnoosiin pääsyssä – kasvain saattaa näkyä monilokeroisena, nestetäyteisenä, tai epätyypillisen kovarakenteisena muutoksena. Lisäksi monesti todetaan vatsaontelossa askitesta. (Tiitinen 2013)

Munasarjatuumoria epäiltäessä otetaan seerumista kasvainmerkkiaine-tutkimukset, joista yleisin on Ca 12–5. Arvo on epätarkka, koska epiteliaalisen syövän lisäksi sitä voivat nostaa monet tekijät, kuten endometrioosi tai vatsaontelon tulehdus. Varsinkin premenopausaalisilta naisilta kannattaa tutkia Ca 12–5:n lisäksi HE4 (ihmisen epididymaalinen proteiini 4). (Vallius ym. 2014, Wang ym. 2014) Usein tarkka diagnoosi saadaan vasta leikkauksessa tai patologin lausunnossa leikkauksen jälkeen (Käypä hoito 2012).

Korkean riskin potilaiden löytämiseksi ei ole kehitetty menetelmää joka voisi osoittaa syövän olemassaolon jo aikaisessa vaiheessa. Tutkimusten avulla pyritään löytämään varoitusmerkkejä, joiden avulla riskipotilaat löytyisivät aikaisemmin ja hoito voitaisiin aloittaa varhain. Kliinisessä työssä on muistettava munasarjasyövän mahdollisuus, jos potilailla on epäspesifisiä oireita, kuten lantion tai vatsan kipua, painontunnetta, syömisvaikeuksia, aikaista kylläisyyden tunnetta tai virtsaamisen tarpeen lisääntymistä. (Gostout ym. 2012)

1.4 Hoito

Suomessa munasarjasyövän hoidon taso on Euroopan keskitasoa korkeampi (Käypä hoito 2012). Leikkaustulokset ovat parhaita silloin, kun hoito tapahtuu sairaaloissa, joissa leikkaavat lääkärit ovat erikoistuneet gynekologisiin syöpiin ja mukana on erikoistunut hoitohenkilökunta sekä sairaalasta löytyy monipuoliset valmiudet muuhun syövän hoitoon. Hoidon keskittäminen erikoistuneisiin sairaaloihin parantaa potilaiden ennustetta väestötasolla. (Kumpulainen ym. 2002, Vernooij ym. 2007)

Munasarjasyövän ensisijainen hoito on sytoreduktiivinen leikkaus (primaari sytoreduktiivinen leikkaus, primary debulking surgery), jossa pyritään kasvaimen optimaaliseen poistoon. Lisäksi tehdään histologinen tyyppitys ja selvitetään taudin levinneisyys. Leikkauksessa visualisoidaan vatsakalvo, suoliston seroosa ja suolilieve, ja otetaan tarvittavat biopsiat. Umpilisäke, kohtu ja sivuelimet poistetaan. Imusolmukkeiden poisto arvioidaan tapauskohtaisesti. (Käypä hoito 2012)

Tavanomaisesti sytoreduktiivisen leikkaus tehdään ensin ja jälkeen potilaalle annetaan sytostaattihoidoa. Vergoten ym. (2008) tutkimuksen tulosten tultua julki IGCS:n (International Gynecologic Cancer Society) kokouksessa 2008, alettiin inoperaabeleiksi todetuille potilaille enenevästi antamaan neoadjuvanttikemoterapiaa ja vasta sen jälkeen tekemään intervallileikkaus (eng. interval debulking surgery). Neoadjuvanttihoidon toivotaan parantavan näillä potilailla optimaaliseen leikkaustulokseen pääsyä. Vain valikoidut potilaat ovat tutkimusten mukaan hyötäneet neoadjuvanttihoidosta: sitä suositellaan käytettäväksi vain IIIC-tai IV-levinneisyysasteen potilailla (Chi ym. 2012). Neoadjuvanttihoidon on todettu olevan turvallinen ja tehokas, sekä sen on todettu vähentävän toimenpiteen komplikaatioita. Suurin näyttö on neoadjuvanttihoidosta kolmesti ennen intervallileikkausta ja kolme kertaa sen jälkeen. (da Costa ym. 2014) Potilaat joiden tauti on

levinnyt vain asteelle IIIB tai vähemmän, on hoidettava standardina pysyneellä primaarilla sytoreduktiivisella leikkauksella. (Vergote ym. 2010)

Optimaalisen leikkaustuloksen määritelmä on muuttunut paljon viimeisten vuosikymmenten aikana: ≤ 2 cm jäännöskasvain oli optimaalinen kunnes se muuttui arvoon ≤ 1 cm, ja nykyään määritelmä on ”ei näkyvää jäännöskudosta” (Chang & Bristow 2012). Useissa tutkimuksissa on todettu yhteys potilaiden ennusteen ja jäännöskasvaimen välillä, eli mitä pienempi jäännöskasvain, sitä parempi ennuste (Sato & Itamochi 2014, Schorge ym. 2014). Tämän vuoksi neoadjuvanttihoitoa käytetään – sen ajatellaan potentiaalisesti parantavan leikkaustulosta (Schorge ym. 2014).

Tutkimuksissa jäännöskasvaimen koon on todettu olevan pienempi käytettäessä neoadjuvanttihoitoa ja leikkausta kuin käytettäessä ensivaiheen sytoreduktiivista leikkausta (Luyckx ym. 2012). Silti edelleen primaarioperaatioissa saatetaan tyytyä yhden senttimetrin residuaalitulokseen, ilman että potilaat olisivat ohjautuneet neoadjuvanttihoitoon (Rutten ym. 2012). Toisaalta, vaikka neoadjuvanttihoitettujen leikkaustulokset yltyvät useammin optimaaliseen leikkaustulokseen, ei taudin etenemätön aika ollut parantunut verrattaessa neoadjuvanttihoitettuja ja primaaristi operoituja. Yksi mahdollinen syy tähän saattaa olla neoadjuvanttihoidon tuottama fibroosi, joka saattaa aiheuttaa operaatiossa visuaalisia haasteita. Neoadjuvanttihoito voi muuttaa syöpäkudosta benignin näköiseksi, ja tästä johtuen kirurgi voi jättää tietämättään jäännöskasvainta leikkausalueelle. (Hynninen ym. 2013)

Valtaosa munasarjasyöpäpotilaista saa solusalpaajahoitoa leikkauksen jälkeen, ainoastaan IA-luokan syövän hoidossa sitä ei tarvita. Paklitakseli- ja karboplatiiniyhdistelmä on käytetyin solusalpaajayhdistelmä. Yhtä hyvä hoitoyhdistelmä on dosetakselin ja karboplatiinin yhdistelmä. Solusalpaajakuuri annetaan kolmen viikon välein kuusi kertaa, ellei tapahdu taudin etenemistä tai tule voimakkaita sivuvaikutuksia. Ensivaiheen sädehoidolla tai radioisotooppihoidolla ei ole osoitettua näyttöä taudin etenemisen kannalta. (Käypä hoito 2012)

Vuoden 2011 jälkeen on osoitettu, että paklitakselin ja karboplatiinin lisäksi käytettävä VEGF-inhibiittori (vaskulaarisen endoteliaalisen kasvutekijän estäjä) bevasitsumabi lisää taudin etenemätöntä aikaa. Bevasitsumabista hyötyvät varsinkin potilaat, joiden leikkaustulos ei ollut optimaalinen. Bevasitsumabia annetaan 7.5–15 mg/kg kolmen viikon välein 12–15 kertaa. (Oza ym. 2015)

Primaarihoidon jälkeen potilaita seurataan gynekologian poliklinikalla sairaalassa, alkuun 3–6 kuukauden välein. Seuranta tehdään erikoissairaanhoidossa kolmen vuoden ajan, sillä usein syövän uusiutuminen ilmenee kolmen vuoden sisällä ensimmäisestä hoidosta. (Käypä hoito 2012)

Rutiini Ca 12–5-seuranta ei ole tehokas tapa seuloa taudin uusiutumista oireettomilta potilailta, sillä pelkästään merkkiainepitoisuuden perusteella hoidettujen oireettomien potilaiden elossaoloajan ei ole todettu pidentyvän. Myöskään rutiinisti kuvantamalla ei ole saavutettu oireettomien naisten kohdalla etua. Jos taudin uusiutumista epäillään oirekuvan perusteella, on tehtävä kuvantamistutkimuksia ja niiden perusteella aloitetaan toisen linjan hoito useimmiten sytostaatein ja tapauskohtaisesti myös kirurgisesti. (Clarke ym. 2014.)

Hoidossa vuosien aikana tapahtuneet muutokset pyrkivät parantamaan potilaiden ennustetta ja kokonaisvaltaista hoidon tehoa. Munasarjasyöpäpotilaiden ennuste on parantunut kansainvälisten tutkimusten mukaan hoidon, varsinkin kemoterapian, kehittymisen myötä. Jotta munasarjasyöpäpotilaiden ennuste voisi parantua edelleen, on löydettävä keinoja, joiden avulla diagnoosin tekeminen on mahdollista jo varhaisessa vaiheessa. Lisäksi kirurgista ja lääkkeellistä hoitoa on jatkuvasti kehitettävä tehokkaammiksi. (van Altena ym. 2012)

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (Tays) tehtyjen munasarjasyöpäleikkausten onnistuminen vuosien 2004–2013 välillä, erityisesti niiden potilaiden osalta, joiden hoito aloitettiin neoadjuvantilla kemoterapialla. Tarkoituksena oli selvittää, ovatko neoadjuvantilla hoidettujen potilaiden leikkaustulokset useammin optimaalisia kuin ilman neoadjuvanttia leikattujen.

Aineisto koostuu vuonna 2004–2013 Taysissa leikatuista munasarjasyöpäpotilaista, joita on noin 70 vuodessa. Aineiston potilaat kerättiin vuosien 2014 ja 2015 aikana gynekologian poliklinikan ovariokarsinoomapotilaiden arkistosta, jossa oli mukana kaikki ovariosyöpään sairastuneet potilaat. Näistä potilaista valikoitiin mukaan IIIC–IV levinneisyysasteen potilaat, peritoneaaliseen karsinoomaan sairastuneet potilaat ja tuubakarsinoomaan sairastuneet potilaat. Valitun potilasmateriaalin on tarkoitus edustaa potilaita, joiden kohdalla lähtötilanteessa on käytetty tai oltaisiin voitu teoreettisesti käyttää neoadjuvanttihoitoa. Tässä työssä on käytetty vuoden 2003 FIGO-luokitusta (Taulukko 1.2) eikä uudempaa, vuoden 2009 luokitusta, koska suurimmalla osalla potilaista leikkauksen aikainen arvio oli tehty vanhan luokituksen mukaan.

Vergoten ym. tutkimustulosten tultua julki 2008, alettiin myös Taysissa käyttää neoadjuvanttihoitoa enemmän. Sen vuoksi tässä tutkimuksessa vertaillaan viisi vuotta ennen vuoden vaihdetta 2008–2009 tehtyjä leikkauksia ja viisi vuotta sen jälkeen tehtyjä leikkauksia.

Potilaskertomuksista tutkimukseen kerättiin potilaan ikä, diagnoosivuosi, diagnoosi, taudin levinneisyysaste, jäännöstuumorin koko senttimetreinä, oliko käytössä neoadjuvanttihoito vai ei, diagnoosiin johtanut oire tai löydös, askiteksen esiintyvyys, CA12–5-pitoisuus, käytetty sytostaatti, annetut sytostaattisyklit ennen ja jälkeen kirurgisen hoidon, syntyneet komplikaatiot, relapsi ja sen vuosi, sekä tieto oliko potilas menehtynyt tarkasteluajankohtana. Tutkimuksessa leikkauksen onnistuminen on arvioitu optimaaliseksi jos kaikki näkyvä kasvainkudos on saatu poistettua, 1–2 cm jäännöskasvain on tyydyttävä tulos ja tulos on huono, jos jäljelle jäävien yksittäisten kasvainpesäkkeiden koko on suurempi kuin 2 cm.

Kerätty aineisto analysoitiin SPSS 22.0-ohjelmalla. Aineiston kuvailussa käytettiin frekvenssijakaumaa ja ristiintaulukointia. Fisherin testillä testattiin kahden kategorisen muuttujan välistä yhteyttä. Tilastollisesti merkittävänä p-arvona pidettiin arvoa alle 0,05.

3 TULOKSET

3.1 Potilasaineisto

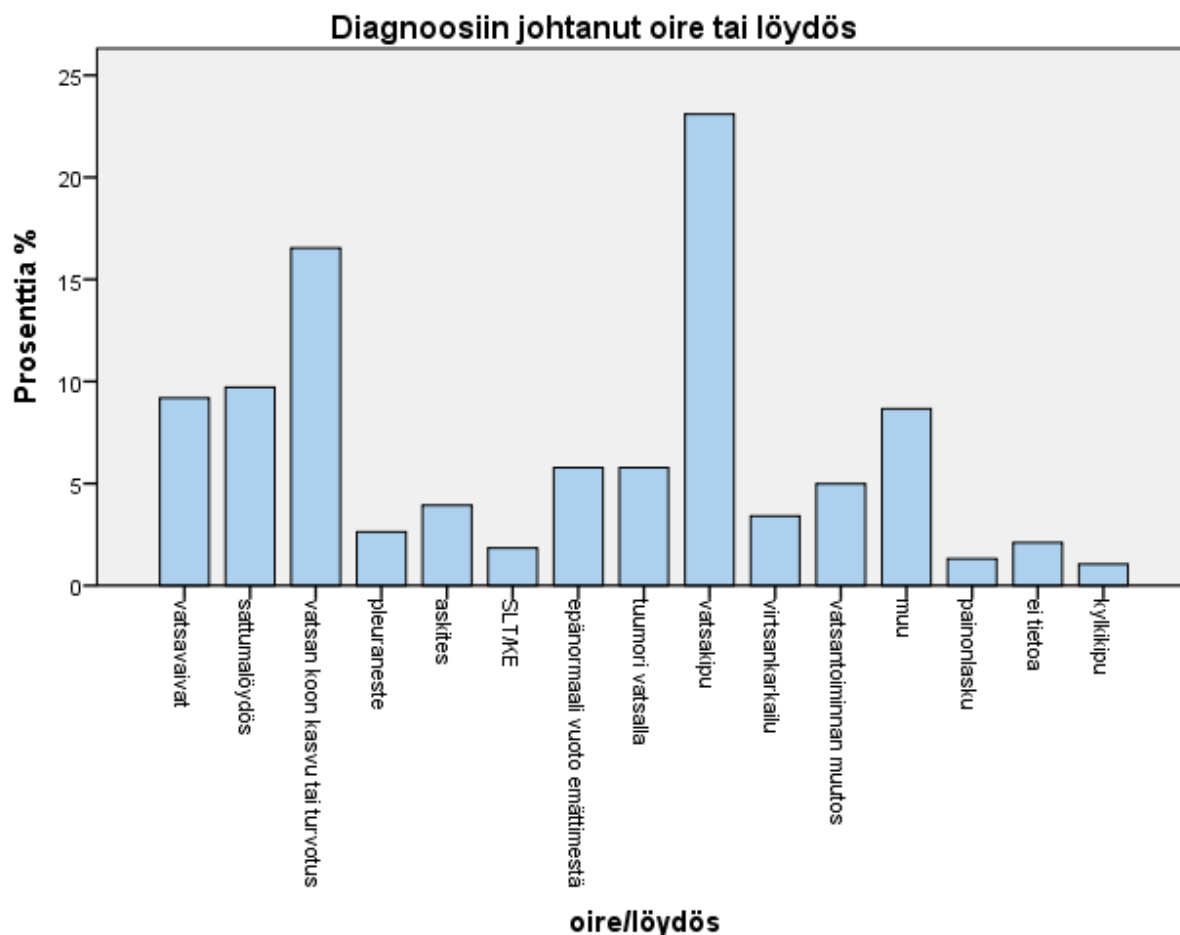
Yhteensä läpikäytyjä potilaita oli 877. Sisäänottokriteerit täytti 381 potilasta, ja heidät otettiin mukaan tutkimukseen. 496 potilasta jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle kriteerien täyttymättömyyden vuoksi. Pääosin heidän tautinsa oli liian lievä (IA–IIIB), eikä ensisijaisesti lähtötilanteen perusteella neoadjuvantti kemoterapia heidän kohdallaan ollut mahdollista. Potilaita jouduttiin jättämään tutkimuksen ulkopuolelle myös, koska heidät oli operoitu vuosia aikaisemmin, heidät oli operoitu muussa sairaalassa kuin Taysissa, kyse oli residiväistä tai potilasta ei pystytty leikkaamaan lainkaan. Myös hyvin harvinaiset histologiset syöpätyypit jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Lisäksi joitakin potilaita jäi tutkimuksen ulkopuolelle, koska sairaskertomusmerkintöjen perusteella ei pystytty arvioimaan luotettavasti jäännöstuumorin kokoa tai potilaan tietoja ei pystytty avaamaan lainkaan.

3.2 Pre- ja postoperatiiviset tekijät

Potilaiden keski-ikä diagnoosihetkellä oli 65 vuotta. Yleisimmät potilaiden diagnoosit olivat ovariaalinen seroosi kystadenokarsinooma 67,2 % (256 kpl), peritoneaalinen karsinooma 10,5 % (40 kpl) ja seroosi tuubakarsinooma 9,7 % (37 kpl).

Yleisin oire tai löydös, jonka johdosta diagnoosiin päästiin, oli vatsakipu (88 kpl, 23,1 %). Toiseksi yleisin oire oli vatsan koon kasvu tai turvotus (63 kpl 16,5 %). Muita diagnoosiin johtaneita tekijöitä kuvassa 3.1.

Askitesta todettiin diagnoosihetkellä tai kirurgisessa toimenpiteessä 73,8 %:lla (281 potilaalla). Ca 12–5 oli potilailla keskimäärin 1944 kU/l. Pienimmillään arvo oli 0 kU/l ja suurimmillaan 81 000 kU/l.



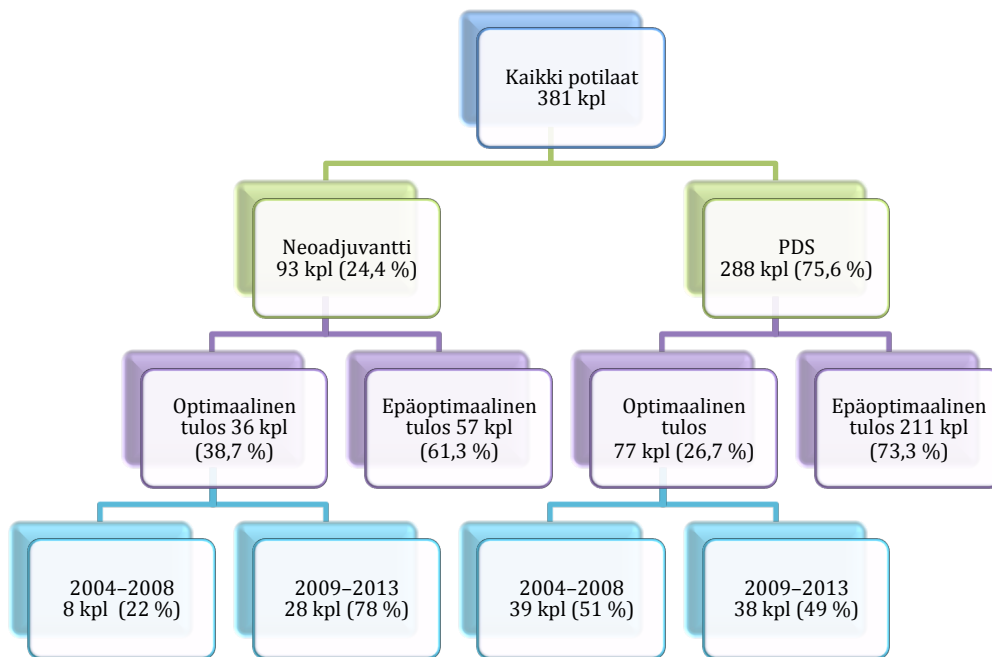
Kuva 3.1 Oireet ja löydökset

Kaikista hoidetuista potilaista 29 % (111 kpl) siirtyi jatkohoitoon Taysin ulkopuolelle, eikä heidän jatkohoidostaan saatu tietoa. Potilaista 267 jäi primaarihoidon jälkeen Taysin seurantaan niin, että taudin etenemisestä saatiin kerättyä tietoa. Näistä potilaista 47,5 %:lla (127 kpl) todettiin relapsi tarkasteluhetkenä 2014–2015. Keskimäärin relapsi tapahtui kahden vuoden kuluessa operaatiosta. Suurin osa relapseista tapahtui toisen (37,6 %) ja ensimmäisen (36,8 %) vuoden aikana. Kolmen ensimmäisen vuoden aikana operaation jälkeen todettiin yhteensä 90,4 % relapseista. 13,8 %:lla (37 kpl) ei todettu relapsia lainkaan, eli he olivat tarkasteluhetkellä remissiassa. Missään vaiheessa remissioon ei päästy 38,5 %:lla potilaista (103 kpl). Kaikista potilaista tauti siis eteni hoidosta huolimatta ainakin 86 %:lla (230 kpl).

Potilaista 66 % oli menehtynyt tarkasteluhetkenä 2014–2015, tietojen keräyksen aikana elossa heistä oli 34 %. Jonkinlainen komplikaatio postoperatiivisesti todettiin 18,9 %:n kohdalla (72 potilasta), ja ilman komplikaatioita oli hoidettu suurin osa, eli 78,5 % (299 potilasta).

3.3 Sytostaatti- ja kirurginen hoito

Yhteensä tässä tutkimuksessa tarkasteltavia potilaita oli 381. Neoadjuvanttia kemoterapiaa käytettiin yhteensä 93 potilaan (24,4 %) kohdalla. Ilman neoadjuvanttia oli operoitu 288 potilasta (75,6 %). (Taulukko 3.1, kuva 3.2) Vuosina 2009–2013 käytettiin neoadjuvanttihoitoa enemmän kuin vuosina 2004–2008 (Taulukko 3.2).



Kuva 3.2 Optimaalisen leikkaustuloksen jakaantuminen

Tarkasteltaessa kaikkia potilaita, päästiin seuraaviin leikkaustuloksiin taulukon 3.1 mukaan: 113 potilasta (29,7 %) operoitiin 2004–2013 optimaalisesti, 227 potilasta (59,6 %) operoitiin tarkasteluvuosien aikana epäoptimaalisesti ($p=0,054$). Taulukossa 3.1 on eriteltynä ≤ 2 cm leikkaustulosten lukumäärät.

Neoadjuvantilla hoidetuista potilaista optimaaliseen leikkaustulokseen pääsi 38,7 % ja ilman neoadjuvanttia hoidetuista 26,7 %, $p=0,036$ (Taulukko 3.3). Optimaaliseen leikkaustulokseen päästiin kaikkien potilaiden kohdalla hieman useammin vuosina 2009–2013 kuin vuosina 2004–2008, mutta ero ei ole tilastollisesti merkitsevä (31,7 % vs. 27,2 %, $p=0,397$). Epäoptimaalisesti operoiduista (> 2 cm jäännöskasvain) ilman neoadjuvanttihoitoa oli hoidettu 62,8 % ja neoadjuvanttihoitettuja oli 49,5 %. (Taulukko 3.2)

Taulukko 3.1 Neoadjuvantti x jäännöskasvain, 2004–2013, kaikki potilaat

			Jäännöskasvaimen määrä					Total
			0 cm	>0– 0,5 cm	>0,5–1 cm	>1– 2cm	> 2cm	
Neoadjuvantti	ei	Kpl	77	7	14	9	181	288
		%	26,7%*	2,40 %	4,90 %	3,10 %	62,80 %	100,00 %
	kyllä	Kpl	36	5	2	4	46	93
		%	38,7%*	5,40 %	2,20 %	4,30 %	49,50 %	100,00 %
Total		Kpl	113	12	16	13	227	381
		%	29,70 %	3,10 %	4,20 %	3,40 %	59,60 %	100,00 %

*p=0,054

Taulukko 3.2 Neoadjuvantti x jäännöskasvaimen määrä 2004–2008 vs. 2009–2013

Neoadjuvantti			Jäännöskasvaimen määrä			Total
			0 cm	≤ 2 cm	> 2 cm	
Ei	2004-2008	Kpl	39	19	99	157
		%	24,8%	12,1%	63,1%	100,0%
	2009-2013	Kpl	38	11	82	131
		%	29,0%	8,4%	62,6%	100,0%
		Kpl	77	30	181	288
		%	26,7%(p1)	10,4%	62,8%(p1)	100,0%
Kyllä	2004-2008	Kpl	8	3	5	16
		%	50,0%(p2)	18,8%	31,3%	100,0%
	2009-2013	Kpl	28	8	41	77
		%	36,4%(p2)	10,4%	53,2%	100,0%
		Kpl	36	11	46	93
		%	38,7%(p2)	11,8%	49,5%	100,0%
Total	2004-2008	Kpl	47	22	104	173
		%	27,2%	12,7%	60,1%	100,0%
	2009-2013	Kpl	66	19	123	208
		%	31,7%	9,1%	59,1%	100,0%
	Total	Kpl	113	41	227	381
		%	29,7%(p(tot))	10,8%(p(tot))	59,6%(p(tot))	100,0%

p1=0,479. p2=0,228. p(tot)=0,397.

Koko tarkasteltuna ajanjaksona optimaalinen leikkaustulos saavutettiin ilman neoadjuvanttihoitoa 26,7%:lla ja neoadjuvanttihoitolla 38,7%:lla ($p=0,036$). (Taulukko 3.3) > 2 cm leikkaustuloksia oli vuosina 2004–2008 ja 2009–2013 yhtä paljon (60,1 % vs 59,1 %, $p=0,397$) (Taulukko 3.2). Ilman neoadjuvanttia hoidetuilla potilailla optimaalinen leikkaustulos saatiin yhtä usein vuosina 2004–2008 kuin vuosina 2009–2013 (39 vs. 38 potilasta) (Taulukko 3.2, $p=0,479$).

Neoadjuvanttihoitetuista potilaista 50,5 %:lla saatiin < 2 cm leikkaustulos, kun ilman neoadjuvanttia hoidetuista vastaavasti < 2 cm leikkaustulos saatiin 37,2 %:lle ($p=0,028$). > 2 cm leikkaustulos oli neoadjuvanttiryhmässä 49,5 %:lla, ja ilman neoadjuvanttia hoidettujen ryhmässä 62,8 % ($p=0,028$). Kaikista potilaista yhteensä > 2 cm leikkaustulos oli 59,6 %:lla (227 kpl) ja < 2 cm leikkaustulos 40,4 %:lla. (Taulukko 3.4)

Taulukko 3.3 Neoadjuvantti x optimaalinen leikkaustulos vs muut

			Optimaalinen vs muut		Total
			kaikki näkyvä pois	jäännöskudosta jäi jäljelle	
Neoadjuvantti	ei	Kpl	77	211	288
		%	26,70 %*	73,30 %	100,00 %
	kyllä	Kpl	36	57	93
		%	38,70 %*	61,30 %	100,00 %
Total		Kpl	113	268	381
		%	29,70 %	70,30 %	100,00 %

* $p=0,036$

Tauluko 3.4 Neoadjuvantti x tiivistetyt jäännöskasvainryhmät

			Tiivistetyt leikkaustulokset		Total
			< 2 cm	> 2 cm	
Neoadjuvantti	ei	Kpl	107	181	288
		%	37,2%	62,8%	100,0%
	kyllä	Kpl	47	46	93
		%	50,5%*	49,5%	100,0%
Total		Kpl	154	227	381
		%	40,4%	59,6%	100,0%

* $p=0,028$

Yleisimmin käytetty sytostaatti oli paklitakseli-karboplatiini 71,2 %:ssa (265 kpl) tapauksista. Dosetakseli-karboplatiinia oli käytetty 12,1 %:ssa (45 kpl) ja jotain muuta yhdistelmää 16,6 %:ssa (62 kpl). Bevasitumabia oli käytetty 18,4 %:ssa (70 kpl) postoperatiivisesti liitännäishoitona.

Neoadjuvanttihoitoa annettiin preoperatiivisesti yleisimmin kolme sykliä (43,2 %, 38 kpl). Neljä sykliä oli saanut 21,6 % (19 kpl), viisi sykliä oli saanut 10,2 % (9 kpl) potilasta. Kuusi sykliä sytostaattihoitoa oli yleisin postoperatiivisesti annettava sytostaattimäärä (153 kpl, 46,5 %). Vähemmän kuin kuusi sykliä annettiin 28 %:lle potilaista ja enemmän kuin kuusi sykliä 25,5 %:lle potilaista.

4 POHDINTA

Tutkimuksen potilasmäärä oli suhteellisen suuri ja tarkasteltu aikaväli oli varsin pitkä. Kaikki potilaat operoitiin samassa sairaalassa, joten toimintatavat ovat leikkauksissa olleet yhtenäiset. Kirurgeina on toiminut useampia henkilöitä, mutta yksittäisen kirurgin operoimia potilaita oli aina useita. Kaikki leikkaukset suoritti kokenut gynekologisesti suuntautunut syöpäkirurgi. Tutkimuksen heikkoutena on retrospektiivinen tarkastelutapa potilaskertomuksista. Kirjauksien laatu ja tarkkuus vaihteli suuresti, eikä niillä ollut tarkkaa yhtenäistä rakennetta. Joidenkin potilaiden kohdalla koko operaatio ja sen tulos oli kirjattu hyvin tarkasti numeerisesti teksteihin, toisissa tutkija joutui arvioimaan tekstin perusteella jäännöskasvaimen kokoa ja leikkauksen kulkua. Tämä muodostuu tutkimuksen rajoittavaksi tekijäksi, sillä erinomaisesti kirjattuja ja tyydyttävästi kirjattuja potilaita ei eritelty eri ryhmiin. Aineiston kerääjä oli aina sama, joten tekstien tulkinta oli koko aineistossa yhtenäistä.

Tämän tutkimuksen perusteella Taysissa leikattujen munasarjasyöpäpotilaiden kohdalla saavutettiin todennäköisemmin optimaalinen leikkaustulos, jos ennen operaatiota annettiin neoadjuvanttihoitoa. Tulos on tilastollisesti merkitsevä. Lisäksi tutkimuksen perusteella neoadjuvanttihoitettujen potilaiden jäännöskasvaimet olivat pienempiä kuin ilman neoadjuvanttia hoidettujen. Neoadjuvanttihoitettujen potilaiden määrä oli korkeampi vuosina 2009–2013 kuin vuosina 2004–2008 ja heidän kohdallaan päästiin parempiin tuloksiin. Primaaristi operoitujen potilaiden kohdalla päästiin optimaaliseen leikkaustulokseen yhtä usein vuosina 2004–2008 ja 2009–2013. Samat kirurgit ovat operoineet kaikki potilaat, eikä leikkaustekniikassa ole tapahtunut tässä ajassa muutosta. Tästä voimme päätellä, että neoadjuvanttihoito on ollut ratkaiseva tekijä tuloksen paranemisen taustalla. Kokonaisuudessaan vuosina 2004–2008 ja 2009–2013 leikkaustulokset eivät eronneet toisistaan.

Tutkimuksen perusteella epäoptimaalisia (> 2 cm jäännöskasvain) leikkaustuloksia oli yllättävän paljon tarkasteltaessa kaikkia leikattuja potilaita. Ideaalinen tavoite olisi, että epäoptimaalisia tuloksia olisi murto-osa kaikista tuloksista, kun tällä hetkellä niitä on yli puolet (60 %). Tulevien vuosien aikana on aktiivisesti pyrittävä pienentämään jäännöskasvaimen määrää niin primaaristi leikattavien kuin intervallileikattujen potilaiden kohdalla.

Päätavoitteena tässä tutkimuksessa oli selvittää kirurgisen hoidon onnistuminen vuosina 2004–2013. Hoitolinjojen valinnan ja vaikutuksen kannalta olisi tärkeää tietää potilaskohtaisesti myös tarkka elossaoloaika hoidon jälkeen ja taudin etenemätön aika. Näitä tekijöitä ei tarkasteltu tässä tutkimuksessa. Jatkossa tarvitaan lisätutkimuksia Taysissa optimaalisen hoitotuloksen vaikutuksesta kokonaisselviytymiseen pitkälle edennyttä munasarjasyöpää sairastavien potilaiden kohdalla.

Tuoreen Lancetissa julkaistun kontrolloidun ja randomoidun monikeskustutkimuksen (Kehoe ym. 2015) mukaan neoadjuvanttikemoterapia ja sitä seuraava leikkaus ovat yhteydessä yhtä hyvään kokonaisennusteeseen kuin primaaristi operoidut potilaat. Tutkimuksessa neoadjuvantisti hoidettujen potilaiden kuolleisuus oli matalampi ja elämänlaatu oli korkeampi. Operaatioissa saavutettiin < 1 cm jäännöskasvain neoadjuvanttihoitettujen kohdalla 73 %:lla ja primaaristi operoitujen kohdalla 41 %:lla. Optimaaliseen leikkaustulokseen päästiin neoadjuvanttihoitettujen kohdalla 39 %:lla ja primaaristi operoitujen kohdalla 17 %:lla, > 1 cm leikkaustulos oli primaaristi operoiduilla 59 %:lla, ja neoadjuvanttihoitetuilla 27 %:lla. Tähän tulokseen verrattuna oman tutkimuksemme tulokset ovat hyviä: neoadjuvanttihoitetuilla 39 %:lla saatiin optimaalinen leikkaustulos ja primaaristi operoiduilla 27 %:lla. > 1 cm jäännöskasvain todettiin 66 %:lla, ja neoadjuvantilla hoidettujen osalta 54 %:lla. Omassa tutkimuksessamme optimaaliseen tulokseen päästiin useammin, mutta epäoptimaalisia tuloksia tuli enemmän sekä neoadjuvanttihoitetuilla että primaaristi leikatuilla.

Ranskalaisessa retrospektiivisessä vuosien 2003–2007 aikana tehdyssä tutkimuksessa (Luyckx ym. 2012) oli samankaltainen asetelma kuin tässä tutkimuksessa. Siinä operoitiin 527 asteen III–IV munasarjakarsinoomaa, munanjohdinkarsinoomaa ja peritoneaalikarsinoomaa sairastavaa potilasta – 36 % ilman neoadjuvanttia (primary debulking surgery) ja 64 % neoadjuvantilla. Kaikki näkyvä kasvainkudos saatiin poistettua 71 %:lla potilaista, 18 %:lle jäi < 1 cm jäännöskasvainta ja 11 %:lle jäi > 1 cm jäännöskasvainta. Optimaalisesti operoiduista potilaista 33,4 % operoitiin ilman neoadjuvanttihoitoa, ja 66,6 % oli saanut neoadjuvanttia. Omat tuloksemme ovat tähän tutkimukseen verrattuna selvästi huonompia: kaikista potilaista 70,3 %:lle jäi jäännöskasvainta operaation jälkeen, ja vain 29,7 % potilaista saatiin operoitua optimaalisesti.

Toisessa ranskalaisessa tutkimuksessa (Colombo ym. 2014) katsottiin prospektiivisesti asteen IIIC–IV potilaiden leikkaustuloksia. Yhteensä 367 potilasta operoitiin, 220 ilman neoadjuvanttia ja 147 neoadjuvantin kanssa. 44 % primaaristi operoiduista saavutti optimaalisen leikkaustuloksen. Optimaalinen leikkaustulos saatiin 62 %:lle neoadjuvanttihoitetuista. Omat tuloksemme ovat

lievästi inferiorisia näihin tuloksiin nähden: neoadjuvanttihoitetuilla 39 % saatiin optimaalinen leikkaustulos ja primaaristi operoiduilla 27 %.

Tällä hetkellä keskustelua käydään siitä, millä perusteella tunnistettaisiin ne potilaat, joiden kohdalla neoadjuvanttihoidolla voidaan saavuttaa optimaalinen leikkaustulos. Tämä on kuitenkin haasteellista, eikä tutkimuksia aiheesta ole vielä saatu luotettavasti tehtyä. Monissa tutkimuksissa valikoidut potilaat neoadjuvanttihoitoon olivat yli 70-vuotiaita, perussairauksiensa osalta korkeassa anestesiariskiryhmässä, heillä oli suuret metastaasit keuhkoissa, suolessa, maksassa tai pernassa, ja heillä oli lähtötilanteessa heikko toimintakyky. (Kumar ym. 2015)

Erittäin radikaalisti optimaalisen leikkaustuloksen tavoittelu herättää keskustelua. Erittäin radikaaleja leikkauksia pystyvät tekemään vain erityiskoulutetut kirurgit. Näissä operaatioissa pyritään aina optimaaliseen leikkaustulokseen, joten kasvainkudos on tarvittaessa operoitava omentista, maksan porttialueelta, maksalaskimoiden läheltä, palleakupoleista, peritonaalisilta pinnoilta, paksu- ja ohutsuolen pinnalta. Operaatioihin liittyy runsas verituotteiden tarve, kohonnut komplikaatoriski ja kohonnut tehohoitojaksojen tarve. Täydellinen leikkaustulos voi kuitenkin olla ennustetta parantava, joten joidenkin potilaiden kohdalla riskit ovat pienemmät kuin hyödyt. (Luyckx ym. 2012) Tulevina vuosina radikaalia kirurgiaa tullaan luultavasti tekemään enemmän kuin aikaisemmin. Aiheesta on tehty vasta retrospektiivisiä tutkimuksia, joten toistaiseksi on epäselvää, parantaako erittäin aggressiivinen lähestymistapa potilaan selviytymismahdollisuutta. Suuriin operaatioihin liittyy kohonnut kuolleisuus ja sairastavuus, joten laajoihin operaatioihin ohjautuvat potilaat on valittava tarkkaan. (Chang ym. 2015)

Jos leikkauksessa tyydytään epäoptimaaliseen tulokseen, on potilaiden kokonaisennuste huonompi kuin optimaalisesti operoitujen. Tilannetta komplisoi se, että leikkaustulokseen vaikuttavat paitsi kirurgin taidot, myös kasvaimen ja sen ympäristön ominaisuudet. Tuore tutkimus ehdottaa, että taustalla ongelmassa olisi syöpäsolujen aktiivinen signaalointireitti (muun muassa SCAN-geenit), joka aiheuttaa strooman aktivaatiota ja verisuoni- sekä imutieinvaasiota. Samanlaisia aktiivisia signaalointireittejä on tunnistettu epiteliaalisen ovariokarsinooman metastaaseissa. On mahdollista, että samat tekijät, jotka ennustavat epäoptimaalista leikkaustulosta, ennustavat myös huonoa sytostaattivastetta. Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta opitaan ymmärtämään millä mekanismeilla strooma aktivoituu ja muuttuu, sekä täten vaikuttaa kasvaimen kehittymiseen, operatiiviseen tulokseen ja sytostaattivasteeseen. (Liu ym. 2015)

YHTEENVETO

Tämän tutkimuksen perusteella Taysissa neoadjuvanttihoitettujen potilaiden leikkaustulokset olivat parempia kuin ensisijaisesti operoitujen potilaiden, ja neoadjuvantilla hoidettaessa saavutettiin suuremmalla todennäköisyydellä optimaalinen leikkaustulos. Kuitenkin kaikkien operoitujen potilaiden kohdalla epäoptimaalisia leikkaustuloksia oli runsaasti ja jatkossa on pyrittävä aktiivisesti pienentämään jäännöskasvainten määrää.

LÄHTEET

Bützow R. Onko munasarjalähtöistä karsinoomaa olemassakaan? Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2014;130(1):29-37.

Chang S, Bristow R, Chi D, Cliby W. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2015 Oct;26(4):336-42.

Chang S, Bristow R, Ryu H. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19(13):4059-67.

Chang S, Bristow R. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining 'optimal' residual disease. Gynecol Oncol. 2012;125:483-492.

Chi D, Masa F, Dao F ym. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). Gynecol Oncol. 2012 Jan;124(1):10-4.

Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 8;9:CD006119.

Colombo P, Labaki M, Fabbro M ym. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2014 Nov;135(2):223-30.

da Costa M, de Souza F, Dos A ym. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. Gynecol Oncol. 2014;132(2):287-91.

Ebell M, Culp M, Radke T. A Systematic Review of Symptoms for the Diagnosis of Ovarian Cancer. Am J Prev Med. 2015 Nov;2.

Eisenkop S, Spirtos N. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? Gynecol Oncol. 2001;82(3):489-97.

FIGO 25th Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynecol Obstet. 2003;83:1-230.

Gostout B, Pachman D, Lechner R. Recognizing and treating ovarian cancer. Minnesota Medicine. 2012;95(3):40-2.

Hennessy B, Coleman R, Markman M. Ovarian cancer. Lancet. 2009 Oct;374:1371-1382.

Hynninen J, Lavonius M, Oksa S, Grenman S, Carpen O, Auranen A. Is perioperative visual estimation of intra-abdominal tumor spread reliable in ovarian cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy? *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):229-32.

Kumar L, Pramanik R, Kumar S, Bhatla N, Malik S. Neoadjuvant chemotherapy in gynaecological cancers – Implications for staging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Aug;29(6):790-801.

Köbel M, Kalloger S, Huntsman D ym. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:203–11.

Leminen A, Loukovaara M. Munasarja- ja munanjohdinkasvaimet. Kirjassa Ylikorkala O, Tapanainen J (toim). Naistentaudit ja synnytykset. Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 240–253.

Liu Z, Beach J, Agadjanian H ym. Suboptimal cytoreduction in ovarian carcinoma is associated with molecular pathways characteristic of increased stromal activation. *Gynecol Oncol*. 2015 Dec;139(3):394-400.

Luyckx M, Leblanc E, Filleron T ym. Maximal Cytoreduction in Patients With FIGO Stage IIIC to Stage IV Ovarian, Fallopian, and Peritoneal Cancer in Day-to-Day Practice: A Retrospective French Multicentric Study. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2012 Oct;22(8):1337-1343.

Munasarjasyöpä. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 26.04.2012]. www.kaypahoito.fi.

Oza A, Cook A, Pfisterer J ym. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):928-36.

Kehoe S, Hook J, Nankivell M ym. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):249-57.

Rutten M, Gaarenstroom K, Van Gorp T ym. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. *BMC Cancer*. 2012 Jan;12:31.

Sato S, Itamochi H. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer : latest results and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6:293–304.

Schorge J, Clark R, Lee S, Penson R. Primary debulking surgery for advanced ovarian cancer : are you a believer or a dissenter? *Gynecol Oncol*. 2014;135:595–605.

Suomen syöpärekisteri. Syöpätautien tilastollinen ja epidemiologinen tutkimuslaitos. (<http://www.cancer.fi/syoparekisteri/>) Päivitetty 08.10.2015.

Kumpulainen S, Grenman S, Kyyrönen P, Pukkala E, Sankila R. Evidence of benefit from centralised treatment of ovarian cancer: a nationwide population-based survival analysis in Finland. *Int J Cancer*. 2002 Dec 10;102(5):541-4.

Tiitinen Aila. Tietoa potilaalle: Munasarjasyöpä. Lääkärikirja Duodecim 2013.

Vallius T, Hynninen J, Auranen A ym. Serum HE4 and CA125 as predictors of response and outcome during neoadjuvant chemotherapy of advanced high-grade serous ovarian cancer. *Tumor Biol.* 2014 Dec;35(12):12389-95.

Van Altena A, Karim-Kos H, de Vries E, Kruitwagen R, Massuger L, Kiemeny L. Trends in therapy and survival of advanced stage epithelial ovarian cancer patients in the Netherlands. *Gynecologic Oncology* 2012; 125(3):649-54.

Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecologic Oncology* 2007;105(3):801-12.

Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008 Mar–Apr;18 Suppl 1:11-9.

Vergote I, Tropé CG, Amant F ym. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-53.

Wang J, Gao J, Yao H, Wu Z, Wang M, Qi J. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 Jun;35(6):6127-38.